



# グアニジンおよびホスファゼンから成るキラル有機超強塩基触媒の設計開発

著者	大石 将文
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第17870号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00123061">http://hdl.handle.net/10097/00123061</a>

# 博 士 論 文

グアニジンおよびホスファゼンから成る  
キラル有機超強塩基触媒の設計開発

大石 將文

平成 29 年

# 博士論文 要約

## 第1章 序論

望みの光学活性化合物を効率的に作り分ける触媒的不斉合成法の開発は、医薬品、農薬、食品添加物などの製品を通して、我々の生活に貢献する研究分野である。中でも有機分子触媒による不斉反応は、これまでに主流であった遷移金属触媒による不斉反応と比べて環境負荷の小さい手法として近年注目を集めている。キラル有機塩基触媒の分野では、これまでにキラル第3級アミンを触媒として用いた不斉反応の研究が盛んに行われてきた。近年では、より強力な塩基性を有する触媒として、グアニジンやイミノホスホランに代表される有機強塩基に対して不斉修飾を施した触媒の開発も行われている。しかしながら、これらの触媒を用いても、塩基性の低さに起因して、適用可能なプロ求核剤は1,3-ジカルボニル化合物やニトロメタンなど比較的酸性度の高い基質に限られている。このような背景から当研究室では、更なる強力な塩基性を有するキラル有機塩基触媒の開発を目的に、有機超強塩基として知られるビス(グアニジノ)イミノホスホランに対して不斉修飾を施した触媒を開発した。本触媒は、従来のキラル有機塩基触媒では脱プロトン化の困難な環状ケトンを用いた不斉反応において高い立体選択性を実現している。

本博士研究では、キラル有機塩基触媒による不斉反応へ適用可能なプロ求核剤の拡充を目的として、キラル有機超強塩基触媒の開発やその不斉反応への応用に関する研究を行った。

## 第2章 キラルビス(グアニジノ)イミノホスホラン触媒を用いた2-アルコキシカルボニル-1,3-ジチアンのイミンに対するエナンチオ選択的付加反応の開発

筆者は、当研究室で開発されたキラルビス(グアニジノ)イミノホスホラン触媒を用いることで、不斉反応へ適用可能なプロ求核剤の拡充を目指すとともに、本触媒の更なる有用性を示すことにした。不斉反応への適用を検討するプロ求核剤として、1,3-ジチアン化合物に着目した。

1,3-ジチアン化合物の2位の脱プロトン化により生じるアニオン性求核種はアシルアニオン等価体として知られており、その求電子剤との付加反応は有機合成上有用な反応である。しかしながら、1,3-ジチアン化合物の酸性度の低さに起因して、キラル有機塩基触媒による1,3-ジチアン化合物の直接的な脱プロトン化を起点とする不斉付加反応は、報告例がほとんどなかった。そこで筆者は、本触媒による脱プロトン化が可能なプロ求核剤として2-アルコキシカルボニル-1,3-ジチアンに着目し、これを用いる不斉付加反応に対して本触媒の適用を検討した。種々の求電子剤に対する付加反応を検討した結果、イミンを用いた場合に高収率および高エナンチオ選択性で生成物が得られることを見出した。また、得られた生成物は誘導化により光学純度を損なうことなく3-アミノ-1,2-ジオール誘導体へ変換することができる。

## 第3章 グアニジンおよびホスファゼンから成るキラル有機超強塩基触媒の設計開発

近年、キラル有機超強塩基触媒が、従来のキラル有機塩基触媒では脱プロトン化が困難な酸性度の低いプロ求核剤を用いた不斉反応を実現する優れた触媒であることが明らかになってきた。しかしながら、キラル有機超強塩基触媒の開発は未だ十分に行われておらず、超強塩基性を必要とする多様な不斉反応

の開発には、新たな分子設計に基づく触媒の開発が求められている。このような背景から、筆者は新たな分子設計に基づくキラル有機超強塩基触媒の開発を行うことにした。

一般に環状構造の分子は、鎖状構造の分子に比べて構造的な自由度を抑え、望みのコンホメーションに固定することを容易にする。そのため、不斉触媒の分子設計において分子骨格への環状構造の導入は効果的な不斉反応場を構築する有効な方法論のひとつとなっている。しかしながら、有機超強塩基はその共役酸が持つ正電荷を分子内に非局在化し安定化するための大きな分子構造を持つため、環状構造のキラル有機超強塩基触媒の開発には環員数の増大などの合成上の困難を克服する必要がある。

筆者はこの課題を克服する新たなキラル有機超強塩基触媒の開発を目指し、共役酸の状態において分子内水素結合により環状構造を形成する触媒の分子設計を考案した。すなわち、「有機超強塩基として機能する塩基性官能基」と「基質認識部位として機能する塩基性官能基」の2つを同一分子内へ導入し、それらをリンカーと「分子内水素結合」で結ぶ分子設計を考案した。以上の分子設計に基づき、グアニジンとホスファゼンから成るキラル有機超強塩基触媒の開発を行った。

#### 第4章 グアニジンおよびホスファゼンから成るキラル有機超強塩基触媒による $\alpha$ -フェニルチオエステルのイミンに対する不斉付加反応の開発

本章では、第3章で開発した触媒のキラル有機超強塩基触媒としての性能を評価するため、酸性度の低いプロ求核剤を用いた不斉付加反応に対して、本触媒の適用を検討した。不斉反応への適用を検討するプロ求核剤として、 $\alpha$ -フェニルチオエステルに着目した。 $\alpha$ -フェニルチオエステルは従来の塩基性の低いキラル有機塩基触媒では脱プロトン化が困難な基質であり、これをプロ求核剤として用いる付加反応は本触媒の超強塩基性を活かした反応系になると考えた。また、求電子剤にはイミンを用いることにした。これにより、得られる生成物は生理活性物質中にも見られる  $\alpha$ -チオ- $\beta$ -アミノカルボニル構造を有する化合物であり、有用な反応になると考えた。

検討の結果、本触媒が望みの高い触媒活性を示し、目的とする付加体が高収率かつ高立体選択性で得られることを見出した。一方、本反応に対して既存のキラルビス(グアニジノ)イミノホスホラン触媒を適用したところ、立体選択性が極めて低いという結果が得られた。この結果から、本反応系において高い立体選択性で生成物を得る上で、新たな分子設計に基づく触媒の必要性を明らかにした。

#### 第5章 結論

本博士論文では、キラル有機塩基触媒による酸性度の低いプロ求核剤を用いた不斉反応の開発を目指し、キラル有機超強塩基触媒の開発や応用に取り組んだ。その結果、従来のキラル有機塩基触媒では脱プロトン化の難しいジチアン化合物をプロ求核剤として用いたエナンチオ選択的付加反応の開発に成功した。また、新たな分子設計に基づくキラル有機超強塩基触媒を用いることで、 $\alpha$ -チオエステルをプロ求核剤として用いた不斉付加反応の開発に成功した。本博士研究を通して、キラル有機超強塩基触媒により不斉反応へ適用可能なプロ求核剤の拡充を達成し、そのような触媒の更なる有用性を示した。本博士研究から得られた知見は、更なる高活性な触媒の開発や反応性の低い基質を用いた不斉反応の開拓に繋がるものと考えられる。